

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРА-  
ЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ (ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА Рос-  
сии)

ул. Ленина, 3, г.Уфа, Республика Башкортостан, Россий-  
ская Федерация, 450008

тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51

http:// [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru), E-mail: [rectorat@bashgmu.ru](mailto:rectorat@bashgmu.ru)

ОКПО 01963597 ОГРН 102020256113

ИНН 0274023088 КПП 027401001

26.11.2024 № 4544-01

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной и между-  
народной деятельности федерального  
государственного бюджетного обра-  
зовательного учреждения высшего  
образования «Башкирский государ-  
ственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Рос-  
сийской Федерации

К.М.Н. Процент

Ишемгулов Р.Р.

2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Левшуковой Полины Олеговны на тему: «Новые подходы к синтезу биологически активных производных 1,3,5-триазина», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### Актуальность темы

Представленная на отзыв диссертационная работа Левшуковой Полины Олеговны посвящена синтезу новых производных 1,3,5-триамина на основе реакции 2,5-дизамещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с алкил- и арилимидами, S-метилизотиомочевинной, доказательство их строения и изучению биологической активности полученных соединений.

Актуальность диссертационного исследования обусловлена выбором объекта исследования – производных 1,3,5-триазины, которые обладают противомикробной, антипротозойной и противоопухолевой активностью, стимулируют дыхание.

Известные методы получения замещенных 1,3,5-триазинов многостадийны и базируются на нуклеофильном замещении легко уходящих групп в цианурхлориде. В литературе известны методы трансформации 6-членных гетероциклических систем в производные 1,3,5-триазины с разными заместителями в положении 2,4,6 с меньшим количеством стадий. Способы получения 2,4,6-тризамещенных 1,3,5-триазинов реакциями 2,5-дизамещенных-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов рециклизации двуцентровыми 1,3-бинуклеофильными реагентами, за исключением гуанидина, в литературе не описаны.

Таким образом, разработка новых подходов к получению потенциально биологически активных 1,3,5-триазинов с разными заместителями в положениях 2,4,6, а также их фармакологический скрининг с целью поиска среди них перспективных лекарственных средств, является важной научной задачей фармацевтической химии.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, в рамках тематики государственного задания «Синтез, изучение строения, фармакологического действия новых биологически активных веществ или модифицированных субстанций, препаратов и разработка валидированных методик их стандартизации» (номер государственной регистрации 01201252028).

### **Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пунктам 1 и 2.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов**

В соответствии с поставленной целью и задачами автором изучены реакции 2,5-дизамещенных-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с 1,3-бинуклеофильными реагентами (алкил- и арилимидамидами, S-метилизотиомочевинной) в различных растворителях. Установлено, что проведение реакции в среде пропанола в присутствии пропилата приводит к получению производных 1,3,5-триазина с выходом 43-88%, в среде диметилсульфоксида реакция проводится без основания при температуре 95-98 °С, что позволяет сократить время реакции и получить целевые продукты с выходом 51-80%.

Автором *in silico* с использованием программ GUSAR и PASS проведен прогноз острой токсичности и биологической активности синтезированных соединений. Показано, что результаты прогноза острой токсичности производных 1,3,5-триазина коррелирует с данными эксперимента *in vivo*: соединения относятся к 4 и 5 классам токсичности. С высокой долей вероятности для них прогнозируется противомикробная, противогрибковая, диуретическая и противоопухолевая активность, что подтверждается данными фармакологических исследований.

Наиболее перспективным соединением является 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазин, обладающий противоопухолевой активностью в отношении карциномы легкого человека, сравнимой с современными эталонными лекарственными препаратами.

Новизна исследований подтверждается получением 2 патентов РФ на изобретение № 2812149 «2,4-Диарил-6-алкил-1,3,5-триазины и способ их получения» и № 2825131 «Производные 1,3,5-триазина и способ их получения».

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждена

большим объемом экспериментальных данных, проведенных с использованием современных информативных физико-химических методов анализа: ИК- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, ТСХ. Проведена статистическая обработка экспериментальных данных в соответствии с требованиями ГФ XV издания.

Полученные выводы и практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных исследований.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные диссертантом результаты имеют важное научно-практическое значение для фармацевтической науки в плане синтеза новых производных 1,3,5-триазина на основе реакций 2,5-дизамещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с алкил- и арилимидами, S-метилизотиомочевинной.

В результате проведенных диссертантом исследований разработаны лабораторные методики синтеза, доказано строение и индивидуальность ранее неописанных производных 1,3,5-триазина. Среди синтезированных соединений по результатам исследований *in silico*, *in vitro* и *in vivo* отобрано соединение с оптимальным соотношением активности и безопасности – 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазин, которое проявило выраженную противоопухолевую активность в отношении карциномы легкого человека. Для 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазин разработаны параметры аттестации для первичного стандартного образца.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Результаты научных исследований внедрены в учебный и научно-исследовательский процессы кафедры органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Полученные автором результаты могут быть использованы в поиске новых противоопухолевых средств в ряду производных 1,2,5-триазина в научно-исследовательских центрах и ВУЗах, занимающихся созданием новых лекарственных средств.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Как указано в диссертации, основная часть работы выполнена лично автором (не менее 95% общего объема). Автором проведен весь спектр исследований, включая анализ литературных данных, постановку целей и задач исследования; химический синтез целевых соединений; обработка и интерпретация спектральных данных; изучение острой токсичности, биологической активности; статистическая обработка полученных результатов, их обобщение и формулирование выводов; подготовку материалов публикаций.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, выводов и заключений**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, заключения, списка литературы, включающего 80 источников, в том числе, 62 на иностранных языках и приложений. Диссертация проиллюстрирована 71 рисунком и 27 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору литературы по методам синтеза производных 1,3,5-триазина рециклизацией гетероциклических систем и их биологической активности.

Во второй главе диссертации приводится обсуждение результатов разработки методик синтеза новых производных 1,3,5-триазина на основе взаимодействия 2,5-дизамещенных 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с некото-

рыми 1,3-бинуклеофильными реагентами; доказательство их строения.

В третьей главе приведены результаты изучения острой токсичности и биологической активности синтезированных соединений с использованием методов *in silico* (прогноз биологической активности и токсичности), *in vitro* (противомикробная и противоопухолевая активность) и *in vivo* (диуретическая активность).

В четвертой главе приведены результаты определения параметров стандартизации первичного стандартного образца перспективного противоопухолевого соединения - 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазина.

Пятая глава – экспериментальная часть, в которой приведены методы анализа, приборы и оборудование, общие методики получения синтезированных соединений.

Завершают диссертационную работу заключение, содержащее выводы, список сокращений, список литературы и приложения. Выводы соответствуют основным результатам исследований, проведенных автором, и раскрывают поставленные цели и задачи.

Основные положения и результаты работы доложены на научных конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 1 статья в издании, включенном в международные наукометрические базы данных Scopus и Web of science. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Положительно оценивая результаты диссертации в целом, следует задать некоторые вопросы и сделать замечания по содержанию и оформлению работы.

1. 2,4-Дизамещенные 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-оны (IIIa-n) и эфиры малонамовых кислот (IVa-n) являются известными или новыми

соединениями? Как подтверждали их строение?

2. В подписях к рисункам 41 и 42 название соединения не соответствует структуре соединения V. На рисунках приведены ЯМР спектры метил  $3-\{[(4\text{-хлорфенил)карбонил}]\text{амино}\}-2\text{-метил-3-оксопропаноата}$ . Также имеется вопрос по расшифровке ЯМР  $^1\text{H}$  спектра в части сигналов протонов  $2\text{-CH}_3$  и  $\text{CH}$ -групп – должны быть дублет и квартет соответственно?
3. При проведении реакции 2,5-дизамещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с этан/(фенилкарбоксо)имидамидами в среде метанола Вами получены целевые 1,3,5-триазины вместе с эфирами малонамовых кислот. Как проводилось разделение, определялась чистота продуктов? Не указаны выходы конкретных соединений в табл.3.
4. Пробовали ли проводить реакции 2,5-дизамещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с этан/(фенилкарбоксо)имидамидами в присутствии других оснований, а не только алкоголятов натрия?
5. В ИК-спектре соединения VIб (рис.49) отнесение колебаний связи  $\text{C-C1}$  ( $675\text{ см}^{-1}$ ) вызывает вопросы. В табл. 7 деформационные колебания связи  $\text{C-H}_{\text{ar}}$  указаны как валентные.
6. Почему в показатели качества СО 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазина включено значение количественного определения по методу Къельдаля, если на стр. 107 указано, что полного разложения соединения не произошло и результат занижен?
7. Имеются также стилистические погрешности и недочеты в оформлении. В схемах реакций отсутствует отнесение заместителей к конкретному соединению. В экспериментальной части не указан прибор, на котором проводился элементный анализ. В табл. 9 не указано, для какого способа введения рассчитано прогнозируемое значение острой токсичности.

Вместе с тем, следует отметить, что сделанные замечания, не снижают научную практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Левшуковой Полины Олеговны на тему: «Новые подходы к синтезу биологически активных производных 1,3,5-триазины», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной научной задачи по синтезу новых перспективных 2,4,6-триазамещенных 1,3,5-триазины, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Левшукова Полина Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.



Отзыв на диссертационную работу Левшуковой Полины Олеговны заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от «19» ноября 2024 г.).

**Отзыв подготовил:**

Заведующий кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, (347) 272-41-73, rectorat@bashgmu.ru доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент

Клен Елена Эдмундовна

19.11.2024

Подпись Е. Э. Клен

Завещаю.  
Ученый секретарь ФГБОУ  
Минздрава России

